

Express Mail Label No.

Dated: _____

Docket No.: 02901/0200994-US0
(PATENT)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Lorenzo D. Ferra et al.

Application No.: Not Yet Assigned

Confirmation No.:

Filed: Concurrently Herewith

Art Unit: N/A

For: METHOD FOR THE RACEMIZATION OF
ETODOLIC ACID

Examiner: Not Yet Assigned

CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS

MS Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign application filed in the following foreign country on the date indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
Italy	MI 2003 A 001471	July 18, 2003

In support of this claim, a certified copy of the said original foreign application is filed herewith.

Dated: March 11, 2004

Respectfully submitted,

By 
Adda C. Gogoris

Registration No.: 29,714
DARBY & DARBY P.C.
P.O. Box 5257
New York, New York 10150-5257
(212) 527-7700
(212) 753-6237 (Fax)
Attorneys/Agents For Applicant



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

MI2003 A 001471



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Roma, li

2 MAR. 2004

IL DIRIGENTE

[Handwritten signature]

Dr. Paolo ZILLOPPA

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO 4



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione CHEMI SPA
Residenza CINISELLO BALSAMO (MI) codice _____
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome DRAGOTTI Gianfranco ed altri cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL
via Galleria San Babila n. 4 C città MILANO cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

PROCESSO PER LA RACEMIZZAZIONE DELL'ACIDO ETODOLICO.

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____/_____/_____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) de Ferra Lorenzo 3) _____
2) Ullucci Elio 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) _____/_____/_____
2) _____/_____/_____

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI. denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV n. pag. 111 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) ☒ PROV n. tav. 1/1 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) ☒ RIS non richiesto Dich. Sost.
Doc. 4) ☒ RIS designazione inventore
Doc. 5) ☒ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) ☒ RIS autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) ☒ nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

=Centoottantotto/51=

obbligatorio

COMPILATO IL 18/07/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

p.p. CHEMI SPACONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANOMILANOcodice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 001471

Reg. A.

DUEMILATRE

L'anno

del mese di

LUGLIOil(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto di 100 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro
dell'UfficioL'UFFICIALE ROGANTE
M. CORTONESI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

M12003A001471

REG. A

DATA DI DEPOSITO

18/07/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO

PROCESSO PER LA RACEMIZZAZIONE DELL'ACIDO ETODOLICO.

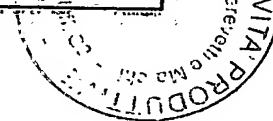
L. RIASSUNTO

Viene descritto un processo per la risoluzione dell'acido etodolico mediante cristallizzazione del suo sale con la 1-feniletilammina otticamente attiva e il successivo recupero dalle acque madri di cristallizzazione dell'acido (R,S) etodolico mediante racemizzazione e cristallizzazione.

M. DISEGNO



10,33 Euro



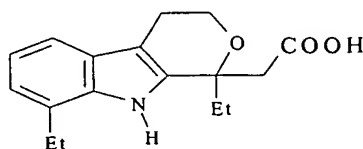
G

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale a nome CHEMI S.p.A.

La presente invenzione riguarda la risoluzione dell'acido etodolico mediante cristallizzazione del suo sale con la 1-feniletilammina otticamente attiva e il successivo recupero dalle acque madri di cristallizzazione dell'acido (R,S) etodolico mediante racemizzazione e cristallizzazione.

Stato della tecnica

L'acido etodolico, chimicamente definibile come acido 1,8-dietil-1,3,4,9-tetraidropiran[3,4-b]indol-1-acetico, ha la seguente formula di struttura:



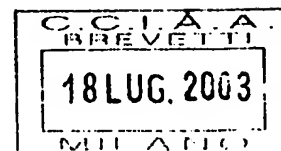
Il prodotto in commercio come agente antiinfiammatorio è la miscela racema, pur essendo noto che l'attività anti infiammatoria è principalmente nell'isomero S(+) dell'acido etodolico, come descritto da C.A.Demerson e coll., in J. Med. Chem., 26, 1778, (1983).

L'enantiomero R(-), il quale possiede una modesta attività anti-infiammatoria, può essere invece usato in combinazione con agenti chemioterapici nel trattamento di alcuni tipi di cancro, come descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 01/06990.

Conseguentemente è chiara l'utilità di mettere a punto un processo per isolare i due enantiomeri attraverso un metodo semplice ed industrialmente valido.

Nel corso degli anni sono state proposte varie metodologie per l'ottenimento dell'isomero destrogiro S(+) dalla miscela racemica

MI 2003A00147.1





impiegando diversi agenti risolvanti, in particolare il brevetto statunitense US-4501899 prevede l'uso di colesterilanilina, il brevetto statunitense US-4520203 prevede l'uso della cinchonina ed il brevetto statunitense US-5578734 prevede l'uso dell'R-(+)-fenetilammina.

I metodi di risoluzione descritti sono efficaci ma presentano inconvenienti soprattutto per quanto riguarda le rese e i costi operativi. In particolare, uno degli aspetti più antieconomici è legato al fatto che la risoluzione di uno dei due enantiomeri porta alla formazione di una miscela racemica arricchita nell'altro enantiomero, che non viene normalmente riciclata nel processo di risoluzione; infatti, affinché questo sia possibile, la miscela "arricchita" deve essere preventivamente racemizzata; questo non è tuttavia ottenibile con i metodi finora noti nell'arte, in quanto l'acido etodolico non racemizza in ambiente basico e degrada in ambiente acido.

Ad esempio, nella domanda di brevetto internazionale WO 95/27713 è riportato che nelle condizioni di racemizzazione acido catalizzata dell'acido etodolico si ha estensiva decomposizione del prodotto. Questo non è sorprendente poiché è nota la sua instabilità in ambiente acido come descritto da Lee et al. J. Pharm. Sci., (1988) 77 (1) : 81-86. Nello stesso WO 95/27713 si circonviene a questo problema mediante racemizzazione del prodotto nella forma di estere per trattamento con acidi protici o resine acide, in svariati solventi organici. Secondo questa metodica sono necessari tempi di reazione piuttosto lunghi (3 giorni), ma soprattutto sono necessarie le trasformazioni dell'acido etodolico in estere e la successiva idrolisi.

Un'altra metodica è descritta da Martin Woods in Organic Process Research & Development 2000, 4, 418-426, dove l'acido etodolico libero viene

esterificato con TMOA/toluene e racemizzato per addizione di acido solforico e metanolo, anche in questo caso il prodotto ottenuto deve in seguito essere idrolizzato per ottenere l'etodolac racemo nuovamente in forma acida.

Per questo motivo sono state studiate metodologie alternative per l'ottenimento degli isomeri otticamente attivi dell'acido etodolico.

Le metodologie proposte prevedono la sintesi totale dell'acido S-(+)-etodolico tramite Friedel-Crafts asimmetrica, come descritto da Paulo R. R. Costa et al., in Synthetic Communications, 26(19), 3671-3676 (1996); oppure tramite reazione enzimatica, come descritto da Elisabetta Brenna et al. in Tetrahedron, Vol. 53, N° 52, pp. 17769-17780, 1997.

Le tecniche descritte, data la complessità delle sintesi e il costo delle materie prime impiegate, non risultano tuttavia valide come alternative alla risoluzione. Da qui risulta evidente la necessità di trovare un processo per riciclare l'acido etodolico presente nelle acque madri della risoluzione per aumentare la resa complessiva di isolamento dell'acido etodolico otticamente attivo senza introdurre passaggi sintetici aggiuntivi.

Descrizione dell' invenzione

Lo scopo principale della presente invenzione è quello di individuare le condizioni di recupero dell'acido etodolico racemo come parte del processo di risoluzione dello stesso. Tale scopo viene conseguito con alte rese e permette di ricavare un prodotto ad elevata purezza impiegando materie prime a basso costo e un procedimento semplice. Con il metodo della presente invenzione, infatti la racemizzazione può inaspettatamente essere

Cu

condotta direttamente sull'acido etodolico, quindi senza bisogno di convertirlo in estere e soprattutto senza osservare decomposizione.

La reazione di racemizzazione viene effettuata sia sull'enantiomero puro sia sul substrato arricchito in un isomero senza particolari differenze.

E' stato infatti trovato che la racemizzazione dell'acido etodolico può essere effettuata con rese quantitative e senza alcuna degradazione in presenza di un catalizzatore selezionato tra gli acidi di Lewis, preferibilmente in presenza di SnCl_4 .

L'oggetto della presente invenzione è pertanto rappresentato da un processo per la produzione di acido etodolico enantiomericamente puro comprendente: (i) la risoluzione di una miscela racemica di acido etodolico; (ii) la racemizzazione dell'acido etodolico rimasto nelle acque madri in presenza di un acido di Lewis; e (iii) la risoluzione della miscela racemica così ottenuta.

La risoluzione della miscela racemica è effettuata per precipitazione di un sale otticamente attivo dell'enantiomero di interesse utilizzando i metodi tradizionali descritti ad esempio in US-4501899, US-4 520203 ed US-5578734 (qui incorporati per riferimento).

Una volta che il sale otticamente attivo è stato separato per filtrazione, le acque madri sono concentrate con conseguente precipitazione della miscela racemica arricchita nell'altro enantiomero. Questa miscela "arricchita" viene quindi disciolta nel solvente utilizzato nella successiva reazione di racemizzazione. Il solvente è normalmente un solvente organico apolare aprotico, preferibilmente un solvente clorurato, quale ad esempio cloroformio, CH_2Cl_2 e/o tetracloroetano, essendo il CH_2Cl_2 particolarmente



preferito; alternativamente, la reazione può essere effettuata in una miscela costituita da detto solvente organico apolare aprotico ed un solvente organico polare aprotico, quale ad esempio THF, essendo la miscela THF/CH₂Cl₂ particolarmente preferita. Preferibilmente, detta miscela è costituita da circa 5 a circa 15 volumi di detto solvente organico apolare aprotico per volume di solvente organico polare aprotico, ancora più preferibilmente da 8 a 10 volumi di solvente apolare (CH₂Cl₂) per volume di solvente polare (THF).

La reazione viene eseguita ad una temperatura compresa tra 10°C e 45°C, preferibilmente a circa 20°C; la concentrazione dell'acido etodolico nel solvente è elevata e può variare tra 0.1 e 1 moli di acido per litro di solvente, preferibilmente tra 0.3 e 0.4 moli di acido per litro di solvente .

La quantità di catalizzatore può variare tra l'1% ed il 20% molare rispetto al substrato, essendo preferenzialmente nell'ordine dell'1,5% molare.

La miscela racemica così ottenuta viene quindi precipitata utilizzando metodi noti nell'arte, quali ad esempio la precipitazione per aggiunta di eptano, e quindi risolta come precedentemente descritto. Il processo secondo la presente invenzione può essere ovviamente ripetuto in più cicli, fino a portare ad un recupero quantitativo dell'enantiomero di interesse.

Come risulterà evidente dagli esempi che seguono, e che sono volti ad un ulteriore chiarimento dell'invenzione, senza costituire in alcun modo una limitazione, i principali vantaggi riscontrati in questo metodo sono identificabili nel fatto che:

- la racemizzazione viene effettuata direttamente sull'acido etodolico in forma acida;

- nel processo non si osservano prodotti di decomposizione;
- l'acido etodolico racemo è ottenuto con una purezza chimica > 98 %.
- le rese sono superiori all' 80 %
- il procedimento di racemizzazione è semplice, economico ed industrialmente vantaggioso.

Esempi

1) Risoluzione della miscela racemica e recupero dell'acido S-(+) etodolico dalle acque madri del processo di risoluzione

1 kg di acido R,S-etodolico (3,48 moli) è sciolto in 5 litri di acetone. Si aggiungono per gocciolamento 445 ml di S-(-)-feniletilammina (3,48 moli), osservando una leggera esotermia da 23°C a 28°C; dopo il gocciolamento si scalda la soluzione a 35°C e si tiene in agitazione fino ad osservare precipitazione. La soluzione viene raffreddata a 20°C e tenuta in agitazione per 20 ore. Il solido viene filtrato, ripreso in 4 litri di acetato d'etile e dibattuto con due porzioni di acido cloridrico al 4 % da 1500 ml, la fase organica viene concentrata fino ad un volume di 550 ml e ripreso con 420 ml di eptano fino ad ottenere cristallizzazione. Si ottengono 248 g dell'acido R-(-)-etodolico.

La soluzione viene concentrata fino ad un volume residuo di 1,8 litri e quindi viene ripresa con 5,4 litri di eptano provocando formazione di abbondante precipitato. Si lascia per 3 ore in agitazione a 20°C, si filtra il precipitato e si recuperano 880 g di sale dell'acido etodolico. Il solido viene sciolto in 8 litri di AcOEt si effettuano due lavaggi con 3 litri di HCl al 4% ed uno con 3 litri di H₂O.

La fase organica viene evaporata fino ad un volume residuo di 1,15 litri, vengono aggiunti 1,26 litri di eptano, si lascia in agitazione a 20°C per 3 ore e si filtra il precipitato. Si recuperano con questa procedura 545 g di acido S-(+)-etodolico con un eccesso enantiomerico del 42%.

2) Racemizzazione

a) 10 g (34,8 mmoli) di acido S-(+)- etodolico (eccesso enantiomerico 42%) vengono sciolti in 100 ml di CH_2Cl_2 a 20 °C. Vengono aggiunti 60 μl (0,52 mmoli) di SnCl_4 e si lascia in agitazione per 2 ore. Si effettuano due lavaggi con 100 ml di H_2O , si separa la fase organica e si concentra fino ad un volume residuo di 15 ml, si aggiungono 20 ml di eptano e si lascia in agitazione per 3 ore a 20°C. Si filtra il precipitato recuperando in questo modo 8.1 g di acido etodolico racemo.

b) 10 g (34,8 mmoli) di acido S-(+)- etodolico (eccesso enantiomerico 42%) vengono sciolti in 100 ml di CH_2Cl_2 a 20°C.

Vengono aggiunti 60 μl (0,52 mmoli) di SnCl_4 e si lascia in agitazione per 2 ore. Si effettuano due lavaggi con 100 ml di H_2O , si estrae la fase organica con 40 ml di NaOH al 6%. La fase acquosa viene separata, diluita con 10 ml di MeOH ed acidificata con acido formico fino a $\text{pH} = 5$. Si lascia in agitazione per 1 ora a 0 °C, si filtra e si recuperano 7.6 g di acido etodolico racemo.

c) 2 g (6,96 mmoli) di acido R-(-)- etodolico (eccesso enantiomerico 98 %) vengono sciolti in 18 ml di CH_2Cl_2 e 2 ml di THF a 20°C. Vengono aggiunti 160 μl (1,39 mmoli) di SnCl_4 e si lascia in agitazione a ricadere per 4 ore. Si effettuano due lavaggi con 18 ml di H_2O , si separa la fase organica e si concentra fino ad un volume residuo di 3 ml, si aggiungono 5

Ch

ml di eptano e si lascia in agitazione per 3 ore a 20°C. Si filtra il precipitato recuperando in questo modo 1,5 g di acido etodolico racemo.



Cu

RIVENDICAZIONI

1. Un processo per la produzione di acido etodolico enantiomericamente puro comprendente: (i) la risoluzione di una miscela racemica di acido etodolico; (ii) la racemizzazione in presenza di un acido di Lewis dell'acido etodolico rimasto nelle acque madri; e (iii) la risoluzione della miscela racemica così ottenuta.
2. Un processo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detto acido di Lewis è SnCl_4 .
3. Un processo secondo le rivendicazioni 1-2, caratterizzato dal fatto che detta racemizzazione è effettuata in un solvente organico apolare aprotico.
4. Un processo secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che detto solvente organico apolare aprotico è un solvente clorurato.
5. Un processo secondo la rivendicazione 4, caratterizzato dal fatto che detto solvente clorurato è CH_2Cl_2 .
6. Un processo secondo le rivendicazioni 1-2, caratterizzato dal fatto che detta racemizzazione è effettuata in una miscela costituita da un solvente organico apolare aprotico ed un solvente organico polare aprotico.
7. Un processo secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detta miscela è costituita da circa 5 a circa 15 volumi di detto solvente organico apolare aprotico per volume di solvente organico polare aprotico, preferibilmente da 8 a 10 volumi.
8. Un processo secondo le rivendicazioni 6 e 7, caratterizzato dal fatto di essere effettuato in una miscela di THF e CH_2Cl_2 .
9. Un processo secondo una delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che la concentrazione dell'acido etodolico nel

solvente nella fase di racemizzazione è compresa tra 0.1 e 1 moli di acido per litro di solvente, preferibilmente tra 0.3 e 0.4 moli.

10. Un processo secondo una delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che la quantità di catalizzatore è compresa tra l'1% ed il 20% molare rispetto all'acido etodolico.

11. Un processo secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che la quantità di catalizzatore è di circa l'1% molare rispetto all'acido etodolico.

12. Un processo secondo una delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che la racemizzazione è effettuata ad una temperatura compresa tra 10°C e 45°C, preferibilmente a circa 20°C.

13. Un processo secondo una delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che la risoluzione di detta miscela racemica è effettuata per precipitazione di un sale otticamente attivo dell'enantiomero di interesse.

Il Mandatario

Ing. Gianfranco Dragotti

della DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL

(Iscr. Albo No 300)

